

胆固醇 7 α -羟化酶基因研究进展

杜雪^{1,2}, 李进军², 卢立志², 赵阿勇¹

(1. 浙江农林大学 林业与生物技术学院, 浙江 临安 311300; 2. 浙江省农业科学院 畜牧兽医研究所, 浙江 杭州 310021)

摘要: 胆固醇 7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)是胆汁酸经典合成途径中的限速酶, 对维持机体胆固醇代谢平衡起关键作用。目前已知 CYP7A1 基因的表达受包括该基因自身的多态性在内的多种因子调控。CYP7A1 代谢途径作为脂类代谢通路的重要一部分, 其活性发生改变后可能会引起与脂类代谢紊乱有关的胆结石、胆囊癌和心血管疾病等。就有关 CYP7A1 基因的最新研究进展进行了较系统的综述。图 1 参 53。

关键词: 动物学; 胆固醇 7 α -羟化酶基因; 基因表达调控; 胆汁酸代谢; 综述

中图分类号: Q554⁺.7

文献标志码: A

文章编号: 2095-0756(2013)05-0755-06

Research progresses on cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1)

DU Xue^{1,2}, LI Jinjun², LU Lizhi², ZHAO Ayong¹

(1. School of Forestry and Biotechnology, Zhejiang A & F University, Lin'an 311300, Zhejiang, China; 2. Institute of Animal Husbandry and Veterinary Science, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, Zhejiang, China)

Abstract: As a key rate-limiting enzyme in classical biosynthesis pathway of bile acids, cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) plays a vital role in keeping homeostasis of cholesterol metabolism. The expression of CYP7A1 is regulated by many factors including its single nucleotide polymorphisms. CYP7A1 metabolism is a part of lipids metabolic pathway, the change of its activity may lead to disease due to lipids metabolic disorder, such as gall-stone, gallbladder cancer, angiocardopathy and so on. This paper reviewed and summarized the related research progresses on CYP7A1 gene in recent decades. [Ch, 1 fig. 53 ref.]

Key words: zoology; cholesterol 7 α -hydroxylase gene; gene expression regulation; bile acids metabolic; review

胆固醇 7 α -羟化酶又称胆固醇 7 α -单氧酶或细胞色素 P450 7A1 酶, 属肝脏特异性微粒体细胞色素 P450 酶系, 该酶催化胆固醇在肝脏分解为胆汁酸, 是该反应的限速酶。大量研究证明, 胆固醇-胆汁酸平衡对机体健康具有重要作用, 血液胆固醇水平过高会引起高胆固醇血症、动脉硬化、胆结石等疾病, 而胆汁酸水平过低则可能会导致胆囊癌、结直肠癌的发生。CYP7A1 基因自身多态性、多种核受体、细胞因子、激素共同组成了 CYP7A1 表达的转录激活/抑制级联网络, 维持体内胆汁酸-胆固醇平衡及脂质动态平衡。下面对 CYP7A1 基因的结构、表达、调控以及与脂类代谢疾病相关的研究进行综述。

1 CYP7A1 基因的结构特点

Noshiro 等利用特殊的抗体, 首次从鼠肝细胞微粒体中获得了 CYP7A1 基因的 cDNA 片段。目前, 包括人类 *Homo sapiens* 及大鼠 *Rattus norvegicus*, 小鼠 *Mus musculus*, 牛 *Bos taurus*, 鹅 *Anser anser*, 鲐

收稿日期: 2012-10-30; 修回日期: 2013-02-11

基金项目: 国家现代农业产业技术体系建设专项资金资助项目(CARS-43-02); 浙江省重大科技攻关项目(2009C12079); 浙江省自然科学基金资助项目(Y3110268)

作者简介: 杜雪, 从事动物遗传育种研究。E-mail: sd_duxue@126.com。通信作者: 赵阿勇, 副教授, 博士, 从事家禽功能基因组学与育种研究。E-mail: zay503@163.com

Lacertus est 等在内的 *CYP7A1* 基因都已克隆获得。其中人类 *CYP7A1* 基因位于染色体 8q11~q12, 鹅和鲇 *CYP7A1* 基因都位于 2 号染色体。小鼠与大鼠 *CYP7A1* 基因同源率为 93%, 小鼠与人 *CYP7A1* 基因同源率为 82%, 其中外显子和内含子相交处的序列完全一致。

CYP7A1 基因全长约 10 kb, 含 6 个外显子和 5 个内含子, 开放阅读框长 1 509 bp, 编码 503 个氨基酸。在 5' 非翻译区侧翼区除有高度保守的调控元件 TATAA 和 CCAAT 外, 还有一些能与肝脏特异转录因子结合的位点^[1], 其中的 site I 位点就是 LXR α -RXR 复合物结合位点^[2]。在 3' 非翻译区中含 9 个 AU 富集因子(AREs), 这被认为是胆汁酸对 *CYP7A1* 基因表达进行负调控的靶位点^[3]。

2 *CYP7A1* 基因的表达和调控

2.1 *CYP7A1* 基因的表达

Asahina 等^[4]研究发现, *CYP7A1* 在胚胎阶段就已经开始在肝脏中特异表达。*CYP7A1* 表达呈带状分布模式, 且在肝脏中央静脉血管外 1~2 层肝脏细胞中的表达量最大^[5]。Fu 等^[6]发现雌性小鼠体内的 *CYP7A1* 在 3~9 个月内随年龄的增长而增加, 9 个月后维持高水平, 而雄性小鼠的 *CYP7A1* 则不随年龄而改变, 表明 *CYP7A1* 基因表达具有性别差异。*CYP7A1* 的表达还具有昼夜调节规律, 正常饲喂小鼠 *CYP7A1* 在 mRNA 和蛋白质水平在下午 10:00 时表达量最高, 在上午 10:00 时表达量最低。饲喂高胆固醇食物的小鼠在下午 10:00 时表达量不变, 但在上午 10:00 时的表达量增加, 并且表达量与下午 10:00 时几乎相同^[7-11]。

2.2 *CYP7A1* 基因的调控

2.2.1 *CYP7A1* 基因的正调控 肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)和维甲酸 X 受体 α (retinaldehyde X receptor α , RXR α)结合后形成 LXR α -RXR α , LXR α -RXR α 通过与 *CYP7A1* 基因启动子区的 site I 位点结合, 以配体依赖方式激活转录。肝同系物受体 I (liver receptor homolog I, LRH-I)以单体形式结合到 *CYP7A1* 基因上, 是 *CYP7A1* 表达的基本调节因子, 它作为一个活性因子允许 LXR 激活 *CYP7A1* 转录^[12]。在给小鼠的食物中添加 PPAR α 配体后, Hunt 等^[13]发现 *CYP7A1* 基因的表达量是对照组的 2~3 倍; 另外, 野生小鼠和 PPAR α 基因敲除小鼠分别经过一段饥饿期后, 前者 *CYP7A1* 表达增加, 后者不增加, 这说明 PPAR α 调控 *CYP7A1* 基因转录。后来研究证明, PPAR α 被激活后和 RXR 形成 PPAR α -RXR 复合物, 与 *CYP7A1* 基因启动子区域的调节元件(PPAR response element, PPRE)结合, 调节 *CYP7A1* 转录^[14-15]; 动物试验证明增加动物胆固醇的摄入量后可促进 *CYP7A1* 基因转录^[16], 这是因为胆固醇代谢的中间产物是 LXR α 的配体, 可以激活 LXR α , 从而促进 *CYP7A1* 表达^[17]。

2.2.2 *CYP7A1* 基因的负调控 异源二聚体小分子伴侣(small heterodimer partner, SHP)对 *CYP7A1* 基因有抑制作用, SHP 特异性作用于 LRH-1 基因 AF2 激活区, 阻止 LXR 激活 *CYP7A1* 转录, 但 AF2 激活区也是其他复合激活因子的作用部位, 所以 SHP 与其他复合激活因子争夺和 LRH-1 结合的机会^[12]。在正常和受压状态下, 抑癌因子 P53 都能通过增加 SHP 量来降低 *CYP7A1* 水平^[18]。动物胆汁酸池过大时会反馈抑制 *CYP7A1* 酶, 降低胆汁酸水平^[16], 这是因为胆汁酸能够引起肝脏 Kupffer 细胞释放白介素 1 (interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α), 该 2 种因子能够通过各自的途径对 *CYP7A1* 的表达进行调控^[17]; 法尼酯衍生物 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)也必须与 RXR 结合才能发挥作用, 它被胆汁酸激活后, 通过诱导 SHP 表达来抑制 LRH-I 基因, 从而抑制 *CYP7A1* 基因表达^[19]。胆汁酸除与 FXR 配合起作用外, 还能直接激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路, JNK 通过抑制肝核因子 4- α (HNF4- α)和 PPAR α 的协同作用来抑制 *CYP7A1* 基因表达^[20]。小鼠 FXR 能激活纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor 15, FGF15, 人体的类似物是 FGF19), 后者能通过肝脏纤维母细胞生长因子受体 4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)来抑制 *CYP7A1* 基因的表达^[21], FGF15 基因缺陷小鼠 *CYP7A1* mRNA 含量比正常小鼠上升 3.5 倍^[22]; 纤维母细胞生长因子 7(fibroblast growth factor, FGF7)是肝脏 *CYP7A1* 基因表达的特异调控因子, 当肝脏受伤时可以通过降低 *CYP7A1* 基因转录来减少胆汁酸累积^[23]。胰岛素 β 细胞转录因子 FOX1 在胰岛素信号级联通路中发挥重要作用, 敲除该基因后, 人原代肝细胞 *CYP7A1* 表达提高 6 倍, 这说明胰岛素对 *CYP7A1* 基因表达具有抑制作用^[24]。虽然在小鼠中三碘甲腺氨酸(T3)对 *CYP7A1* 有诱导作用, 但是在人 HepG2 细胞中的研究提示 T3 对 *CYP7A1* 表达有抑制作用^[25-26]。图

1 是 *CYP7A1* 基因调控通路简况。

3 *CYP7A1* 基因与代谢疾病的相关研究

胆汁酸有 2 种合成途径: 经典途径和替代途径, 其中经典途径是主要途径, 其合成的胆汁酸占总合成量的 70%。*CYP7A1* 作为限速酶催化胆汁酸经典合成途径的第一步反应, 其作用是将胆固醇转化成 7 α -羟化胆固醇。人类的 *CYP7A1* 活性是哺乳动物中最高的 (5.8 s^{-1})^[27], 为人体排除多余胆固醇 $400\sim 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[28-29]。此外, 胆汁酸合成经典途径的中间产物固醇和终产物胆汁酸能作为核受体的配体参与调控胆固醇代谢相关的重要基因的表达^[30]。胆固醇-胆汁酸平衡依托 *CYP7A1* 的表达和活性正常, *CYP7A1* 基因发生改变后很有可能会使人体患上一些疾病, 比如胆结石、胆囊癌和心血管疾病等。相应的, *CYP7A1* 基因也成为治疗这类疾病的有效靶位点。

3.1 *CYP7A1* 基因的多态性与代谢疾病的相关研究

陈玉娟等^[31]研究发现了人类 *CYP7A1* 基因启动子区-204 位点处存在 A/C 突变, 并认为含有 A 等位基因的启动子比含有 C 基因的启动子活性低 1/3。Srivastava 等^[32]发现 2 处 *CYP7A1* 基因启动子多态位点, -204 A>C 和 -469 T>>C, 研究结果显示前者对印度北部人群胆囊癌发生率有影响, 而后者则无明显影响; 李贵星等^[33]的研究提示-204 A>C 多态基因座与冠状动脉硬化性心脏病无相关性, 但与总胆固醇存在较密切的关联。王程强等^[34]对该基因多态位点的研究提示-204 A>C 多态性与儿童血脂水平存在密切关系; Kim 等^[35]认为-204 A>C 处并认为 CC 基因型人比 AC 基因型人患神经炎的可能性小。在研究高甘油三酯血症患者时, Horfman 等^[36]发现, 在 *CYP7A1*-278 处为 AA 纯合子者比 AC 杂合子和 CC 杂合子患者具有较高的胆固醇水平。Juzyzzyzn 等^[37]通过分析症状性胆石症患者基因发现与之前研究认为 *CYP7A1*-278A>C 多态性与汉族人胆石症相关这一观点不同的是, 在波兰白种人中该位点与胆石症无关; Shen 等^[38]发现 *CYP7A1* 基因的多态性与非诺贝特降低甘油三酯、增加高密度脂蛋白胆固醇的程度有关; Lu 等^[39]研究发现 *CYP7A1* 基因的某些多态位点与血液脂类成分不同有关。另外, *CYP7A1* 基因的 SNPs 决定机体排泄多少胆汁酸, 而过多的胆汁酸积累可能会导致结直肠癌(CRA)发生, 而且熊脱氧胆酸(UDCA)防止 CRA 的能力受 *CYP7A1* 基因多态性的影响^[40]。

3.2 *CYP7A1* 的表达与脂类代谢疾病相关的研究

研究认为成药胆宁片治疗大鼠高脂饮食性脂肪肝的机制与其诱导 *CYP7A1* 表达有关^[41]。梁晓强等^[42]研究发现养肝利胆颗粒是通过增强 *CYP7A1* 和 PPAR γ 的表达而发挥防治胆石病的作用的。Li 等^[43]通过对转基因小鼠 *CYP7A1*-tg 的研究发现, 通过增大疏水性胆汁酸池而促进 *CYP7A1* 表达可能会是一种治疗代谢紊乱疾病, 比如脂肪肝、肥胖、糖尿病的有效方法。Feingold 等^[44]提出了人在炎症状态下血清胆固醇水平升高的原因。他们认为内毒素和肿瘤坏死因子 α , 白介素-1 在仓鼠体内可降低 *CYP7A1* mRNA 水平, 使肝脏处理胆固醇的能力下降。Cao 等^[45]研究发现黄连生物碱之所以能治疗高血胆固醇症是因为它能上调 *CYP7A1* 和 PPAR α (过氧化物酶体增殖物激活受体 α) 的表达, 降低 FXR(法尼酯 X 受体)的表达。在研究糖尿病的机制时, Li 等^[46]发现患糖尿病的小鼠体内 *CYP7A1* 基因的染色质是高度乙酰化的。近年来科学家还发现, 胡椒碱提取物 GB-N 可以降低小鼠血脂, 其机制之一是 GB-N 能显著提高 *CYP7A1* 的表达量^[47]。牛磺酸通过 3 个途径来降低胆固醇含量, 其中之一就是提高肝脏中 *CYP7A1* 表达量从而促进胆固醇合成胆汁酸^[48]。通过对实验小鼠饲喂花青素-3-O- β -葡萄糖苷, Wang 等^[49]发现花青素-3-O- β -葡萄糖苷能治疗高血胆固醇的机制在于它能激活 LXR α -*CYP7A1*-胆汁酸分泌途径。而 Del 等^[50]的研究发现实验动物摄入葡萄籽原花青素(GSPE)后, 引起 *CYP7A1*, HMG-CoA 还原酶(合成 *CYP7A1* 的限速酶)、

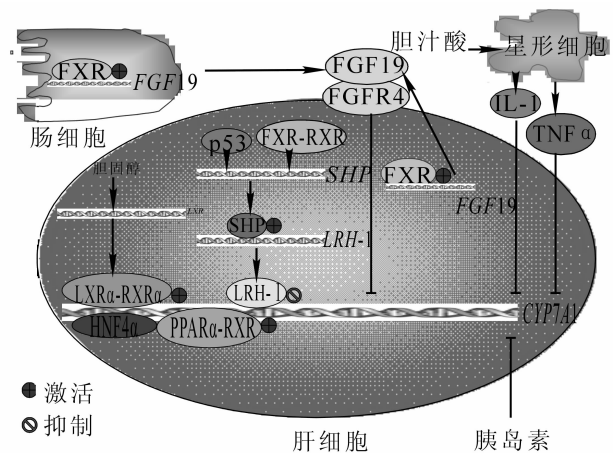


图 1 *CYP7A1* 基因调控通路简述

Figure 1 Diagram of *CYP7A1* gene regulation pathway

HMG-CoA 合成酶同时增加, 期间增加的胆固醇全被转化成胆汁酸, 所以 GSPE 并不会引起肝脏、血液胆固醇含量的变化。在对小鼠饲喂不同剂量的寡糖后, Zong 等^[51]发现, 寡糖能降低血液总胆固醇和 LDL 含量, 增加肝脏腹膜巨噬细胞 (3)H-胆固醇和排泄物中胆汁酸的含量, 这些结果证明寡糖的作用是促进 *CYP7A1* 基因表达; Hosomi 等^[52]在对小鼠饲喂鱼蛋白胨后发现鱼蛋白胨能促进 *CYP7A1* 表达, 从而能预防动脉硬化。王先科等^[53]研究发现苜蓿皂苷通过促进 *CYP7A1* 和 LDL-R 表达发挥其对高脂血症的预防好治疗作用。

4 展望

人们对 *CYP7A1* 基因的研究已历经 40 多年, 随着研究的深入, 人们对它的结构、表达、调控、功能已经有了初步认识。*CYP7A1* 基因及其转录激活/抑制级联网络在机体胆汁酸合成、脂类代谢平衡中的作用以及与疾病相关性及机体对药物敏感性日益受到人们关注。随着新效应和机制的进一步阐明, 该基因完全可以作为药物治疗高脂血症、动脉粥样硬化、胆结石等疾病的靶位点, 应用到病理研究中。随着农业生物技术的发展 and 推广, 相信 *CYP7A1* 基因可以在家禽、家畜瘦肉率的改造中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] COOPER A D, CHEN J, BOTELHO-YETKINLER M J, *et al.* Characterization of hepatic-specific regulatory elements in the promoter region of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene[J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**(6): 3444 – 3452.
- [2] GBAGUIDI G F, AGELLON L B. The inhibition of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene(*CYP7A1*) promoter by fibrates in cultured cells is mediated via the liver x receptor α and peroxisome proliferator-activated receptor α -heterodimer [J]. *Nucl Acid Res*, 2004, **32**(3): 1113 – 1121.
- [3] AGELLON L B, CHEEMA S K. The 3'-untranslated region of the mouse cholesterol 7 α -hydroxylase mRNA contains elements responsive to post-transcriptional regulation by bile acids [J]. *Biochem J*, 1997, **328**(Pt2): 393 – 399.
- [4] ASAHINA K, FUJIMORI H, SHIMIZU-SAITO K, *et al.* Expression of the liver-specific gene *CYP7A1* reveals hepatic differentiation in embryoid bodies derived from mouse embryonic stem cells[J]. *Gene Cells*, 2004, **9**(12): 1297 – 1308.
- [5] WANG Jin, OLIN M, ROZELL B, *et al.* Differential hepatocellular zonation pattern of cholesterol 7 α -hydroxylase (*CYP7A1*) and sterol 12 α -hydroxylase (*CYP8B1*) in the mouse [J]. *Histochem Cell Biol*, 2007, **127**(3): 253 – 261.
- [6] FU Z D, CSANAKY I L, KLAASSEN C D. Gender-divergent profile of bile acid homeostasis during aging of mice [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(3): e32551.
- [7] YIN Lei, WANG Jing, KLEIN P S, *et al.* Nuclear receptor rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock [J]. *Science*, 2006, **311**: 1002 – 1005.
- [8] LE MARTELOT G, CLAUDEL T, GATFIELD D, *et al.* REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis [J]. *Plos Biol*, 2009, **7**: e1000181.
- [9] PREITHNER N, DAMIOLA F, LOPEZ-MOLINA L, *et al.* The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator [J]. *Cell*, 2002, **110**: 251 – 260.
- [10] NOSHIRO M, USUI E, KAWAMOTO T, *et al.* Multiple mechanisms regulate circadian expression of the gene for cholesterol 7 α -hydroxylase (*CYP7A1*), a key enzyme in hepatic bile acid biosynthesis [J]. *J Bio Rhythms*, 2007, **22**: 299 – 311.
- [11] NOSHIRO M, NISHIMOTOM, OKUDA K, *et al.* Rat liver cholesterol 7 α -hydroxylase: pretranslational regulation for circadian rhythm [J]. *J Biol Chem*, 1990, **265**(17): 10036 – 10041.
- [12] LEE Y K, MOORE D D. Dual mechanisms for repression of the monomeric orphan receptor liver receptor homologous protein-1 by the orphan small heterodimer partner [J]. *Biol Chem*, 2002, **277**: 2463 – 2467.
- [13] HUNT M C, YANG Yizeng, EGGERTSEN G, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor α regulates bile acid biosynthesis [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**(37): 28947 – 28953.
- [14] LEFEBVRE P, CARIOU B, LIEN F, *et al.* Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation [J].

- Physiol Rev*, 2009, **89**(1): 147 – 191.
- [15] 马颖, 姜玲玲, 石如玲, 等. 同时激活肝 X 受体和过氧化物酶体增殖剂激活受体 α 对大鼠胆汁酸合成的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2007, **29**(3): 384 – 387.
- MA Ying, JIANG Lingling, SHI Ruling, *et al.* Effects of activation of liver x receptor and peroxisome proliferator-activated receptor α on bile acid synthesis in rats [J]. *Acta Acad Med Sin*, 2007, **29**(3): 384 – 387.
- [16] PEET D J, TURLEY S D, MA Wenzhen, *et al.* Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR α [J]. *Cell*, 1998, **93**(5): 693 – 704.
- [17] MIYAKE J H, WANG S L, DAVIS R A. Bile acid induction of cytokine expression by macrophages correlates with repression of hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 21805 – 21808.
- [18] KIM D H, LEE J W. Tumor suppressor p53 regulates bile acid homeostasis via small heterodimer partner [J]. *PNAS*, 2011, **108**: 12266 – 12270.
- [19] LU T T, MAKISHIMA M, REPA J J, *et al.* Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors [J]. *Mol Cell*, 2000, **6**(3): 507 – 515.
- [20] DAVIS R A, MIYAKE J H, HUI T Y, *et al.* Regulation of cholesterol-7 α -hydroxylase: BAREly missing a SHP [J]. *J Lipid Res*, 2002, **43**: 553 – 543.
- [21] SHIN D J, OSBOME T F. FGF15/FGFR4 integrates growth factor signaling with hepatic bile acid metabolism and insulin action [J]. *J Biol Chem*, 2009, **284**(17): 11110 – 11120.
- [22] BELL S G. The therapeutic use of honey [J]. *Neonatal Netw*, 2007, **26**: 247 – 251.
- [23] SUN Zhichao, YU Xuemei, WU Weibin, *et al.* Fibroblast growth factor 7 inhibits cholesterol 7 α -hydroxylase gene expression in hepatocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **423**(4): 775 – 780.
- [24] LI Tiangang, MA Huiyan, PARK Y J, *et al.* Forkhead box transcription factor O1 inhibits cholesterol 7 α -hydroxylase in human hepatocytes and in high fat diet-fed mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1791**: 991 – 996.
- [25] SHIN D J, Plateroti M, Samarut J, *et al.* Two uniquely arranged thyroid hormone response elements in the far upstream 5' flanking region confer direct thyroid hormone regulation to the murine cholesterol 7 α hydroxylase gene [J]. *Nucleic Acid Res*, 2006, **34**: 3853 – 3861.
- [26] GULLBERG H, RUDLING M, FORREST D, *et al.* Thyroid hormone receptor beta-deficient mice show complete loss of the normal cholesterol 7 α -hydroxylase (*CYP7A*) response to thyroid hormone but display enhanced resistance to dietary cholesterol [J]. *Mol Endocrinol*, 2000, **14**: 1739 – 1749.
- [27] NAKAYAMA K, PUCHKAIV A, PIKULEVA I A, *et al.* Membrane binding and substrate access merge in cytochrome P450 7A1, a key enzyme in degradation of cholesterol [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**(33): 31459 – 31465.
- [28] PIKULEVA I A. Cytochrome P450s and cholesterol homeostasis [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, **112**(3): 761 – 73.
- [29] RUSSELL D W, SETCHELL K D. Bile acid biosynthesis [J]. *Biochemistry*, 1992, **31**(20): 4737 – 4749.
- [30] NORLIN M, WIKVALL K. Enzymes in the conversion of cholesterol into bile acids [J]. *Curr Mol Med*, 2007, **7**(2): 199 – 218.
- [31] CHEN Yujuan, ZHANG Sizhong, XIAO Cuiying, *et al.* The A-204C polymorphism in *CYP7A1* gene affects its promoter activity [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2006, **22**(6): 450 – 453.
- [32] SRIVASTAVA A, CHOUDHURI G, MITTAL B. *CYP7A1* (–204 A>C; rs3808607 and –469 T>C; rs3824260) promoter polymorphisms and risk of gallbladder cancer in North Indian population [J]. *Metabolism Clin Exp*, 2010, **59**(6): 767 – 773.
- [33] 周斌, 张思仲, 肖翠英, 等. 胆固醇 7 α 羟化酶基因 A-204C 单核苷酸多态性及其与血浆血脂的关联 [J]. 遗传, 2004, **26**(3): 283 – 286.
- ZHOU Bin, ZHANG Sizhong, XIAO Cuiying, *et al.* Association of 7 α -hydroxylase gene polymorphism with levels of plasma lipids [J]. *Hereditas*, 2004, **26**(3): 283 – 286.
- [34] 王程强, 王春红, 张妍. 胆固醇 7 α 羟化酶基因多态性与小儿血脂的关系 [J]. 海南医学院学报, 2008, **14**(1): 6 – 11.
- WANG Chengqiang, WANG Chunhong, ZHANG Yan. Relationships between polymorphism of *CYP7A1* gene and serum lipid levels in children [J]. *J Hainan Med Coll*, 2008, **14**(1): 6 – 11.

- [35] KIM H J, PARK H Y, KIN E, *et al.* Common *CYP7A1* promoter polymorphism associated with risk of neuromyelitis optica [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, **37**(2): 349 – 355.
- [36] HOFMAN M K, GROENENDIJK M, VERKUIJLEN P J, *et al.* Modulating effect of the A-278C promoter polymorphism in the cholesterol 7 α -hydroxylase gene on serum lipid levels in normolipidaemic and hypertriglyceridaemic individuals [J]. *Eur J Hum Genet*, 2004, **12**: 935 – 941.
- [37] JUZYSZYN Z, KURZAWSKI M, LENER A, *et al.* Cholesterol 7 α hydrolase (*CYP7A1*) c.-278A>C promoter polymorphism in gallstone disease patients [J]. *Genet Test*, 2008, **12**: 97 – 100.
- [38] SHEN Jian, ARNETT D K, PARMELL L D, *et al.* The effect of *CYP7A1* polymorphisms on lipid responses to fenofibrate [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, **59**(3): 254 – 259.
- [39] LU Yingchang, FESKENS E J, BOER J M, *et al.* The potential influence of genetic variants in genes along bile acid and bile metabolic pathway on blood cholesterol levels in the population [J]. *Atherosclerosis*, 2010, **210**(10): 14 – 27.
- [40] WERTHEIM B C, SMITH J W, FANG Changming, *et al.* Risk modification of colorectal adenoma by *CYP7A1* polymorphisms and the role of bile acid metabolism in carcinogenesis[J]. *Cancer Prev Res Phila*, 2011, **5**(2): 197 – 204.
- [41] 杨英昕, 朱培庭, 张静喆, 等. 胆宁片对高脂模型大鼠脂肪肝及 PPAR α , CYP7A1 表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, **26** (10): 721 – 726.
- YANG Yingxin, ZHU Peiting, ZHANG Jingzhe, *et al.* Effect of danning tablets on expression of PPAR and CYP7A1 in rats with noralcoholic fatty liver disease[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2007, **26**(10): 721 – 726.
- [42] 梁晓强, 顾宏刚, 章学林, 等. 养肝利胆颗粒对胆固醇结石小鼠肝脏中 PPAR γ 及 CYP7A1 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, **38**(1): 172 – 174.
- LIANG Xiaoqiang, GU Honggang, ZHANG Xuelin, *et al.* Effects of YangGanLiDan granule on PPAR γ and CYP7A1 of liver in mice with cholesterol gallstone [J]. *Liaoning J Trad Chin Med*, 2011, **38**(1): 172 – 174.
- [43] LI Tiangang, OWSLEY E, MATOZEL M, *et al.* Transgenic expression of cholesterol 7 α -hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. *Hepatology*, 2010, **52**(2): 678 – 690.
- [44] FEINGOLD K R, SPADY D K, POLLOCK A S, *et al.* Endotoxin, TNF, and IL-1 decrease cholesterol 7 α -hydroxylase mRNA levels and activity [J]. *J Lipid Res*, 1996, **37**(2): 223 – 228.
- [45] CAO Yang, BEI Weijian, HU Yinming, *et al.* Hypocholesterolemia of rhizoma coptidis alkaloids is related to the bile acid by up-regulated CYP7A1 in hyperlipidemic rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, **19**(8/9): 686 – 692.
- [46] LI Tiangang, FRANCL J M, BOEHME S, *et al.* Glucose and insulin induction of bile acid synthesis: mechanisms and implication in diabetes and obesity [J]. *J Biol Chem*, 2012, **287**(3): 1861 – 1873.
- [47] BAO Lidao, BAI Shimin, BORIJIHAN G. Hypolipidemic effects of a new piperine derivative GB-N from Piper longum in high-fat diet-fed rats [J]. *Pharm Biol*, 2012, **50**(8): 962 – 967 .
- [48] CHEN Wen, GUO Junxia, CHANG Ping. The effect of taurine on cholesterol metabolism[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, **56**(5): 681 – 690.
- [49] WANG Dongliang, XIA Min, GAO Song, *et al.* Cyanidin-3-O- β -glucoside upregulates hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase expression and reduces hypercholesterolemia in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, **56**(4): 610 – 621.
- [50] DEL BAS J M, FERNÁNDEZ-LARREA J, BLAY M, *et al.* Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver CYP7A1 and SHP expression in healthy rats [J]. *FASEB J*, 2005, **19**(3): 479 – 481.
- [51] ZONG Chuanlong, YU Yang, SONG Guohua, *et al.* Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor BI and CYP7A1 in mice [J]. *Exp Biol Med*, 2012, **237**(2): 194 – 200.
- [52] HOSOMI R, FUKUNAGA K, ARAI H, *et al.* Fish protein hydrolysates affect cholesterol metabolism in rats fed non-cholesterol and high-cholesterol diets [J]. *J Med Food*, 2012, **15**(3): 299 – 306.
- [53] 张先科, 史莹华, 王成章, 等. 苜蓿皂苷对高脂血症大鼠胆固醇代谢及其相关基因表达的影响[J]. 动物营养学报, 2012, **24**(5): 983 – 990.
- EHANG Xianke, SHI Yinghua, WANG Chengzhang, *et al.* Effect of alfalfa saponins on cholesterol metabolism and its related gene expression in hyperlipidemic rats [J]. *Chin J Animal Nutr*, 2012, **24**(5): 983 – 990.